

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :**A61K 49/00, 49/04****A1**(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 96/16678**(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

6. Juni 1996 (06.06.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP95/04547**(22) Internationales Anmeldedatum: 20. November 1995
(20.11.95)

(30) Prioritätsdaten:

08/351,086	30. November 1994 (30.11.94)	US
08/387,408	13. Februar 1995 (13.02.95)	US
08/480,566	7. Juni 1995 (07.06.95)	US

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Gewerblicher Rechtsschutz, D-13342 Berlin (DE).(72) Erfinder: MAIER, Franz-Karl; Elsenbruchstrasse 15 a,
D-13467 Berlin (DE). BAUER, Michael; Kiefheider Weg
10, D-13505 Berlin (DE). KRAUSE, Werner; Turm-
falkenstrasse 39 a, D-13505 Berlin (DE). SPECK, Ulrich;
Fürstendamm 20, D-13465 Berlin (DE). SCHUHMAN-
GIAMPIERI, Gabriele; Marschnerstrasse 34, D-12203
Berlin (DE). MÜHLER, Andreas; 24 Nimitz Road, Wayne,
NJ 07470 (US). BALZER, Thomas; Schwatlowstrasse 12,
D-12207 Berlin (DE). PRESS, Wolf-Rüdiger; Manteuffel-
strasse 23, D-12103 Berlin (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AU, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR,
MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, VN, europäisches Patent
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).**Veröffentlicht***Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.*(54) Title: **USE OF CHELATE COMPOUNDS AS DIAGNOSTIC AGENTS IN THE X-RAY EXAMINATION OF LIVER AND BILE DUCTS**(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON CHELATVERBINDUNGEN ALS LEBER- UND GALLEN-RÖNTGENDIAGNOSTIKA**

(57) Abstract

Described are metal complexes of DTPA derivatives substituted with a benzyl group in the 4 or 5 position, the complexes being suitable for use as contrast media in computed tomography of the liver and the bile ducts.

(57) Zusammenfassung

Metallkomplexe von in 4- oder 5-Position benzylsubstituierten DTPA-Derivaten sind als Kontrastmittel für die Computertomographie der Leber und der Gallenwege geeignet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung von Chelatverbindungen als Leber- und Gallen- Röntgendiagnostika

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Metallkomplexen in der Leber- und
5 Gallen-Röntgendiagnostik mittels Röntgenstrahlung insbesondere in der Computertomographie.

Die frühzeitige Erkennung von fokalen Lebererkrankungen, insbesondere Lebermetastasen und Lebertumoren, ist eines der wichtigsten diagnostischen Probleme in der Onkologie. Dafür stehen vier bildgebende Verfahren zur Verfügung: Die
10 Szintigraphie, die Ultrasonographie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Jedes der Verfahren hat spezifische Vor- und Nachteile, keines ist entsprechend dem heutigen Stand für sich genommen optimal, und praktisch jedes Verfahren würde von dem Vorhandensein spezifischer, verträglicher, intravenös applizierbarer Kontrastmittel Nutzen ziehen [Harned, R.K., Chezmar, J.L.,
15 Nelson, R.C.: Imaging of patients with potentially resectable hepatic neoplasms. AJR 159, 1191-1194 (1992)].

Die Szintigraphie bietet eine zu geringe räumliche Auflösung und ist in ihrer Anwendung durch die nicht ausreichende oder zu hohe (nur für wenige Tumorarten brauchbar) Spezifität der Radiopharmaka beschränkt, so daß sie in dem genannten
20 Übersichtsartikel nicht erwähnt wird. Die Sonographie ist derzeit ebenfalls keine ausreichend zuverlässige Technik zum Nachweis solider fokaler Leberveränderungen, da sich diese oft in ihren akustischen Eigenschaften nicht ausreichend von dem gesunden Lebergewebe unterscheiden. Erst intraoperativ nach Freilegen der Leber und bei Verwendung hochfrequenter Schallköpfe sind kleinere Läsionen
25 im Lebergewebe nachweisbar. Die Magnetresonanztomographie (MR) ist in der Lage, die gesamte Leber mit guter räumlicher Auflösung und je nach Meßmodus auch mit guter Gewebedifferenzierung zu erfassen. Für die MR sind intravenös applizierbare gut verträgliche, wirksame Kontrastmittel in der klinischen Erprobung, die den Nutzen dieses bildgebenden Verfahrens weiter verbessern werden.
30 Nachteile sind jedoch Bewegungsartefakte bei den einige Minuten dauernden

hochauflösenden Meßverfahren und die hohen Kosten der Geräte selbst, die deren Verfügbarkeit einschränken.

Die Computertomographie (CT) ist eigentlich die ideale Technik für die Leberdiagnostik. Mit modernen Geräten kann die gesamte Leber bei ausgezeichneter

5 räumlicher Auflösung innerhalb von ca. 30 Sekunden erfaßt werden. Eine einzelne Leberschicht benötigt etwa 1 Sekunde, so daß Bewegungen durch Atmung und Peristaltik kaum eine Rolle spielen. Die Kosten der CT sind deutlich geringer als diejenigen der MR. Der Nachteil der geringen Gewebedichteauflösung muß allerdings durch Kontrastmittel ausgeglichen werden. Mit den heute klinisch verfügbaren

10 Kontrastmitteln gibt es folgende Möglichkeiten:

1. Die Kontrastmittel werden rasch und in hoher Dosis (50-200 g) intravenös injiziert oder infundiert. Für wenige Minuten kann es in Einzelfällen zu einem Kontrastunterschied zwischen der Läsion und dem normalen Lebergewebe
- 15 kommen, der auf Unterschieden in der Perfusion, dem relativen Blutvolumen der Gewebe und dem extrazellulären Raum beruht. Nur mit der erwähnten modernen, sehr schnellen CT läßt sich dieser Zeitraum der Ungleichverteilung der Kontrastmittel für die Diagnostik nutzen.
2. 4 - 6 Stunden nach Verabreichung von mindestens 120 g der gebräuchlichen urographischen Kontrastmittel wird bei einem sehr geringen Teil der Patienten
- 20 ein verbesserter Kontrast zwischen dem das Kontrastmittel-aufnehmenden gesunden Leberparenchym und den meist nicht aufnehmenden fokalen Leberläsionen beobachtet. Diese als Spätskan bezeichnete Technik ist jedoch nicht ausreichend zuverlässig und aussagefähig, so daß sie nicht routinemäßig
- 25 verwendet wird.
3. Bei der arteriellen Portographie muß ein Katheter z.B. in die A. mesenterica eingeführt werden, der Patient wird dann zu dem CT-Gerät gebracht und der Scan während der Infusion von ca. 150 ml Kontrastmittel durchgeführt. Diese
- 30 Technik ist invasiv, zeitaufwendig und teuer, ergibt aber derzeit die sicherste Information über Vorliegen und Lokalisation von Lebermetastasen. Diese Information ist für die Entscheidung über die Resezierbarkeit von Metastasen

von entscheidender Bedeutung. Die CT mit arterieller Portographie wird daher trotz des Aufwandes präoperativ regelmäßig durchgeführt.

Die oben geschilderten Probleme entstehen dadurch, daß die heute verfügbaren Röntgenkontrastmittel an sich urographische Produkte sind, die sich nicht in der Leber anreichern. Um dennoch etwas Kontrast zu erzeugen, wird die Leber kurzzeitig mit sehr großen Kontrastmittelmengen durch den Blutstrom überflutet ("dynamischer Scan") oder es wird versucht die 1 - 2 % des Kontrastmittels zu nutzen, die sich bei einem Teil der Patienten zu späten Zeitpunkten im Leberparenchym finden ("Spät-Scan").

- 10 Es ist leicht ersichtlich, daß ein Bedarf für eine verbesserte Diagnostik fokaler Leberläsionen besteht, da die vorhandenen Verfahren zu wenig leistungsfähig, zu teuer oder für den Patienten zu belastend sind. Daher hat es im Laufe der Jahrzehnte zahlreiche Versuche gegeben, intravenös applizierbare leberspezifische Röntgenkontrastmittel zu entwickeln. Von der großen Zahl geprüfter Präparate seien
- 15 nur einige erwähnt (siehe auch Tab. 1-2): Thorotrast (kolloidale Suspensionen von Thoriumoxid) bewirkte hervorragenden Leberkontrast, wurde jedoch nicht ausgeschieden. Der α -Strahler Thorium verursachte Jahrzehnte nach der Applikation Lebertumoren. Schering brachte 1940 das Präparat Hepatoselectan in den Handel, eine Emulsion feinster Tröpfchen eines trijodierten Öls. Es mußte
- 20 wegen akuter Nebenwirkungen vom Markt genommen werden. Nachfolgeprodukte anderer Firmen und Forschergruppen (EOE-13, AG-60-99 etc.) wurden schon während der klinischen Prüfungen wegen der gleichen Probleme aufgegeben.

Tabelle 1: Emulsion n

Öl mulsionen i.v.			
Bezeichnung	Firma	Prüfer	Status
AG 60-99	Guerbet	Lamarque	100 Patienten, abgebrochen
EOE 13	—	Vermess	mehrere hundert Patienten, abgebrochen
EOE 14	Abbott	—	nur Vorklinik
Perfluorooctylbromid	Boehringer Ingelheim	Bruneton	klinische Prüfung abgebrochen
Intraiodol	—	Lunderquist	klinische Prüfung abgebrochen
Ölemulsionen i.a.			
Lipiodol	—	zahlreiche Anwender	ohne Zulassung

Tabelle 2: Liposomen

Liposomen			
Bezeichnung	Firma	Prüfer	Status
Amidotrizoat oder Iotrolan	—	Rosenberg	Hohe Nebenwirkungsrate beim Menschen, nicht zugelassen
Iopromid	Schering	Krause	tierexperimentell
Iopamidol	Bracco	Musu	tierexperimentell
Ioxaglat	Guerbet	Corot	tierexperimentell

- Alle partikulären Zubereitungen (Suspensionen, Emulsionen, Liposomen) haben zusätzlich zu einer Vielzahl von pharmazeutischen Problemen den Nachteil, bei der für die Röntgendiagnostik hohen Dosierung (5-20 g) charakteristische, schwer vermeidbare Nebenwirkungen zu verursachen. In den siebziger und Anfang der
- 5 achtziger Jahre wurden daher große Anstrengungen unternommen, wasserlösliche Röntgenkontrastmittel zu finden, die sich - für die CT ausreichend - in der Leber anreichern. Solche Substanzen waren mit bis zu 6 Jodatomen je Molekül versehen und nicht zuletzt deshalb bei der tierexperimentellen Prüfung z. T. sehr wirksam und wurden gut vertragen. Auffällig waren große Unterschiede in der Wirksamkeit bei
- 10 den einzelnen Tierspezies. Bis heute hat jedoch keines der geprüften jodhaltigen wasserlöslichen Kontrastmittel beim Menschen eine ausreichende Konzentration in der Leber erreicht, die eine Entwicklung für die CT als aussichtsreich erschienen ließe. Ein charakteristisches Beispiel für die vielen fehlgeschlagenen Versuche wurde von Mützel, W., Wegener O.H., Souchon, R. und Weinmann, H.-J., Water-
- 15 soluble contrast agents for computed tomography of the liver: experimental studies in dog. In Amiel (edt.): Contrast media in radiology, Lyon 1981, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1982, S. 320-323, Tab. 1, publiziert. Auch in diesem Falle wurde beim Menschen im Gegensatz zu vielen Tierarten kein ausreichender Leberkontrast gefunden.
- 20 Intravenöse Cholegraphica wie Iotroxinat, und Ioglycamat reichern sich selektiv in der Leber an. Allerdings ist dieser Vorgang in der Kapazität sehr begrenzt. Bei einer Konzentration entsprechend 5 µg Jod/ml Plasma wird noch die 5-fache Konzentration in der Leber erreicht, bei einer Konzentration von 50 µg Jod/ml nur mehr kaum die 2-fache Konzentration, bei 500 µg Jod/ml Plasma ist die Konzentration in der
- 25 Leber eindeutig niedriger als im Plasma und daher diagnostisch weitgehend wertlos, da eine Differenzierung von aktiv anreicherndem Gewebe und bloßer Perfusion unmöglich wird. Die Computertomographie erkennt jedoch erst Jodkonzentrationen ab ca. 1 mg/ml mit ausreichender Sicherheit (Speck, U., Mützel, W., Herz-Hübner, U., Siefert, H.M. Pharmakologie der Iotroxinsäure, eines neuen intravenösen
- 30 Cholegraphicum I. Pharmakokinetik und Radiologie beim Tier. Drug. Res. 28, 2143-2149 (1978).

Es bleibt also festzuhalten, daß ein Bedarf an vorzugsweise wasserlöslichen und daher pharmazeutisch gut charakterisierbaren, stabilen, verträglichen, spezifischen und in nicht zu hoher Dosis wirksamen Röntgenkontrastmitteln besteht und es bisher trotz jahrzehntelanger Bemühungen kein einziges Produkt im Handel oder auch nur
5 in einem aussichtsreichen Stadium der klinischen Prüfung gibt. Derartige Präparate sind wegen der unvorhersehbaren Speziesabhängigkeit von Aufnahme, Anreicherung und Ausscheidung durch die Leber mittels tierexperimenteller Prüfungen nur schwer auffindbar; auch sind tierexperimentelle Befunde nach vielen enttäuschenden Ergebnissen beim Menschen nicht mehr als Indiz für eine Eignung
10 oder Nicht-Eignung einer Substanz oder Substanzklasse anzusehen.

Metallhaltige Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie absorbieren auch Röntgenstrahlen. Es wurde daher in Einzelfällen versucht, diese Substanzen für die Computertomographie einzusetzen (Schild, H.H. et al.: Gadolinium DTPA (Magnevist[®]) als Kontrastmittel für die arterielle DSA. Fortschr. Röntgenstr. 160,
15 218-221 (1994); Quinn, A.D. et al.: Gd-DTPA: An alternative contrast medium for CT. J. Comput. Assist. Tomogr. 18, 634-636 (1994)). Zu berücksichtigen ist, daß die bisher verfügbaren Metallkomplexe nur ein kontrastgebendes Metallion je Molekül binden, während die jodierten Röntgenkontrastmittel 3 oder 6 Jodatome enthalten. Trotz höherer Wirksamkeit einiger Metallionen gegenüber Jod (Zwicker, C., Langer,
20 M., Langer, R., Keske, U. Comparison of iodinated and noniodinated contrast media in computed tomography. Invest. Radiol. 26, 162-164 (1991) sind die jodierten Kontrastmittel bisher in keiner relevanten Indikation durch Metallchelate ersetzt worden.

Ein wesentlicher Nachteil der Verwendung von Metallchelaten als Röntgenkontrastmittel ist der wesentlich geringere Gehalt an Röntgenstrahlen-absorbierendem
25 Element in den Molekülen (jodierte Röntgenkontrastmittel: 3 bzw. 6 Jodatome/Molekül; MR-Kontrastmittel: 1 Metallion/Molekül). Entsprechend schwach ist die Kontrastgebung, so daß die Metallkomplexe fast nur für experimentelle Untersuchungen beim Röntgen eingesetzt wurden. In der MR reichen so niedrige
30 Konzentrationen der Metallionen aus, weil diese die schnell austauschenden Protonen des Wassers beeinflussen, während beim Röntgen das Metall selbst sichtbar gemacht werden muß.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindungsmeldung besteht daher darin, aus den bekannten für die bildgebende Diagnostik geeigneten pharmazeutischen Substanzen auf der Basis von Metallch-laten, diejenigen auszuwählen, die zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Röntgendiagnostik, insbesondere der

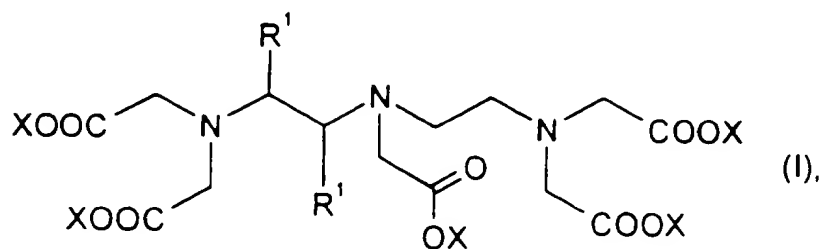
5 Computertomographie, der Leber- und Gallenwege geeignet sind.

Die Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet sind. Die Erfindung betrifft daher die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände.

Es wurde gefunden, daß Metallkomplexe, bestehend aus einem Metall der

10 Ordnungszahlen 44-51 oder 56-83 und einem Komplexbildner, für die Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der kontrastverstärkten Computertomographie der Leber und der Gallenwege geeignet sind.

Es handelt sich dabei um Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

X unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 44-51 oder 56-83 steht,

einer der Reste R^1 für einen Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{O})_r-\text{R}^2$ steht, worin der aromatische Ring der ortho-, meta- oder paraständig substituiert sein kann und der andere Rest R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für einen Kohlenwasserstoffrest, bestehend aus 1-6 Kohlenstoffatomen und 0-2 Sauerstoffatomen, einen Phenyl- oder einen Benzylrest oder für Wasserstoff steht und r für die Zahlen null oder eins steht,

worin Carboxylgruppen auch als Amide vorhanden sein können,

zusammen mit den zum Ladungsausgleich gegebenenfalls benötigten physiologisch verträglichen Kationen.

Als Reste R^1 der allgemeinen Formel I können substituierte Benzylreste verwendet werden, wie zum Beispiel Methoxybenzyl-, Ethoxybenzyl-, Propoxybenzyl-, Butoxybenzyl-, Pentoxybenzyl-, Benzyloxybenzyl-, Methylbenzyl-, Ethylbenzyl-, Propylbenzyl-, Butylbenzyl-, Pentylbenzyl und Benzylbenzyl-reste. Bevorzugte Reste R^1 sind Ethoxybenzyl- und Butylbenzylreste. Die Substituenten der Benzylreste können in 2-, 3- oder 4-Position stehen, das heißt ortho-, meta- oder paraständig sein. Ortho- und paraständige Substituenten sind dabei bevorzugt, ganz besonders bevorzugt sind paraständige Reste.

Die Reste R^1 können in 4- oder 5-Position der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-undecandisäure stehen, wobei die 4-Position bevorzugt ist. In der jeweils anderen Position R^1 steht ein Wasserstoffatom.

Bevorzugt sind solche Reste, die Sauerstoff enthalten ($r=1$). Ganz besonders bevorzugt ist der Ethoxybenzylrest.

Als Reste R^2 können die Verbindungen C_1 bis C_6 -Alkylreste enthalten, zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, oder Hexylreste. C_3 bis C_6 -Alkylreste können dabei geradkettig oder verzweigt sein, wie zum Beispiel Isopropyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl- oder Isohexylreste. Die Alkylreste können aber auch bis zu 2 Sauerstoffatome enthalten (wobei Peroxoverbindungen naturgemäß nicht in Betracht kommen), z.B. als Ethoxyethyl-, ((Ethoxy-)ethoxy)ethyl-oder Methoxypropylreste.

Von den Metallionen sind die Lanthanoiden bevorzugt. In Messungen unter Praxisbedingungen (s. Beispiel 8) haben sich Holmium, Erbium und Ytterbium als besser geeignet erwiesen als die in der MR üblichen Elemente Gadolinium und Dysprosium, Thulium scheint wegen des hohen Preises unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten weniger geeignet, ist grundsätzlich aber ebenfalls geeignet. Andere Elemente können jedoch ebenfalls verwendet werden. Insbesondere Chelatverbindungen von Lutetium, Praseodym, Cer, Hafnium, Blei und Wismut weisen noch besonders günstige Eigenschaften auf.

Die Carboxylgruppen können auch als Amide vorliegen, zum Beispiel als Alkyl- oder Dialkylamide - worin die Alkylgruppen 1-4 Kohlenstoffatome aufweisen - oder als Morpholidgruppe. Die Amidfunktionen sind im Gegensatz zu den Carboxylfunktionen nicht negativ geladen. Infolgedessen ändert sich die Ladung des Komplexes bei Umwandlung einer Carboxylfunktion in eine Amidfunktion. Es werden in der Regel höchstens so viele Carboxylfunktionen in Amidfunktionen umgewandelt, daß ein elektrisch neutraler Komplex entsteht.

Als physiologisch verträgliche Kationen seien beispielhaft genannt Natrium⁺, Calcium²⁺, Magnesium²⁺ und Zink²⁺ sowie organische Kationen von folgenden organischen Basen: Meglumin, Glucosamin, Arginin, Ornithin, Lysin, 2-Amino-1,3,4-butantriol und Ethanolamin.

Für die erfindungsgemäße Verwendung sind insbesondere die folgenden Verbindungen hervorragend geeignet:

- Gadolinium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure,
- Ytterbium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure,

- Praseodym(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxy-benzyl)-undecandisäure,
- Cer(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxy-benzyl)-undecandisäure,

5 • Lutetium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxy-benzyl)-undecandisäure,

- Hafnium(IV)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxy-benzyl)-undecandisäure,

10 • Wismut(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxy-benzyl)-undecandisäure,

- Ytterbiumkomplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-{4-[2-(2-ethoxyethoxy)-ethoxy]-benzyl}-undecandisäure,

- Blei(II)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxy-benzyl)-undecandisäure,

15 • Ytterbium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(2-ethoxy-benzyl)-undecandisäure,

- Gadolinium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

20 • Ytterbium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

- Praseodym(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

- Hafnium(IV)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

25 • Wismut(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

- Lutetium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

30 • Blei(II)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure

sowie deren Salze und Amide.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist dem Fachmann geläufig. Einige dieser Substanzen und deren Herstellung sind unter anderem in der EP 0 405 704 und der US 4,880,008 beschrieben. Auch in den Beispielen dieses Dokumentes werden Herstellungsmöglichkeiten beschrieben, die der Fachmann
5 seinen Bedürfnissen entsprechend variieren kann, um zu den gewünschten Verbindungen zu gelangen.

Die genannten Metallkomplexe kommen bevorzugt in Form ihrer sterilen wässrigen Lösungen zur Anwendung. Sie können außer den die Röntgenstrahlen absor-
bierenden Metallkomplexen die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe, wie Puffer,
10 Basen, Säuren, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Substanzen zur Anpassung der Osmolalität und Viskosität, pharmakologisch wirksame Zusätze und einen Überschuß an freiem Komplexbildner oder deren Salzen/Komplexen mit schwach gebundenen physiologisch verträglichen Ionen wie Calcium²⁺, Magnesium²⁺ und Zink²⁺ zur Verbesserung der Ausscheidung von Schwermetallionen enthalten.

15 Geeignete Substanzen und deren Konzentrationsbereiche sind dem Fachmann bekannt bzw. der Literatur zu entnehmen.

Die Metallkomplexe werden vorzugsweise in einer Konzentration von 0,1 Mol bis 1,0 Mol bezogen auf das kontrastgebende Metallion eingesetzt. Höhere oder niedrigere Konzentrationen sind je nach den Anforderungen und der Löslichkeit der
20 betreffenden Verbindungen möglich. Die Dosierung beträgt für die Kontrastverstärkung in der Leber ca. 0,1 - 1,5 mmol/kg Körpergewicht, bevorzugt ist der Bereich 0,2 - 0,6 mmol/kg.

Die Verabreichung kann auf die in der Medizin üblichen Weisen erfolgen. Bevorzugt ist die intravenöse Infusion oder Injektion über einen Zeitraum von ca. 1 Minute bis
25 30 Minuten.

Es war überraschend, daß mit diesen Metallchelaten trotz eindeutig schlechterer Voraussetzungen seitens der strahlenabsorbierenden Wirkung je Molekül erstmalig beim Menschen eine für die Computertomographie vollständig befriedigende
Absorption der Röntgenstrahlen in der Leber erzielt wurde, ohne daß dabei
30 annähernd so hohe Dosierungen verwendet werden müssen, wie dies bei den unspezifischen jodierten Röntgenkontrastmittel der Fall ist. Gleichzeitig zeigte sich,

daß die Anreicherung in der Leber rasch erfolgt und für das computertomographische Diagnoseverfahren ausreichend lange anhält. Die Verabreichung kann nicht-invasiv (z.B. intravenös) erfolgen. Die Verträglichkeit ist in dem notwendigen Dosisbereich (siehe oben) sehr gut.

- 5 Zusammenfassend ist festzustellen, daß es mit der hier beschriebenen Substanzklasse erstmalig gelungen ist, beim Menschen eine spezifische Kontrastmittelanreicherung in der Leber zu erzielen, die bei der heute verfügbaren computertomographischen Technik zu einer nützlichen diagnostischen Information führt. Dieser Befund ist umso überraschender als

- 10 ♦ seit Jahrzehnten vergeblich nach Präparaten für diesen Zweck gesucht wird,
- ♦ die jodierten Röntgenkontrastmittel trotz des Vorliegens aller theoretisch zu fordernder Moleküleigenschaften und einem wesentlich höheren Gehalt an kontrastgebenden Element im Molekül den Anforderungen nicht genügten,
- 15 ♦ die erfindungsgemäße Verwendung der Substanzen eine um den Faktor 10 höhere Dosis als bei der Magnetresonanztomographie erfordert ohne daß Einbußen bei der physiologischen Verträglichkeit erkennbar wären,
- ♦ die Konzentrationen, die in der menschlichen Leber bei der erfindungsgemäßen Verwendung erreicht werden, bereits von sehr vielen klassischen jodierten Röntgenkontrastmitteln erreicht werden, ohne daß diese Mittel
- 20 deshalb für die Computertomographie zur Verbesserung der Diagnose fokaler Leberveränderungen genutzt werden können,
- ♦ sich tierexperimentelle Befunde bisher im Hinblick auf die Eignung von Kontrastmitteln für die Kontrastverstärkung in der Leber-Computertomographie als völlig unzuverlässig erwiesen haben.
- 25 Die nachfolgenden Beispiele dienen der Verdeutlichung der Erfindung ohne den Gegenstand auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

Lutetiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure

5

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure-di-tert.-butylester

- 16,7 g (21,4 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-hydroxybenzyl)-undecandisäure-di-tert.-butylester (DOS 3710730) werden in 50 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und bei 0°C unter Argon mit 0,94 g (23,5 mmol) Natriumhydrid dispersion (60 % in Mineralöl) versetzt. Man läßt den Ansatz 15 Minuten rühren, gibt dann 3,74 g (24,0 mmol) Ethyliodid zu, läßt die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur steigen und rührt weitere vier Stunden.
- 15 Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Toluol aufgenommen und mehrmals gegen wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/Diethylether/Triethylamin chromatographiert, die produkthaltigen Fraktionen werden vereint und eingedampft.
- 20 Ausbeute: 16,4 g (94,8 % der Theorie) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 63,92 H 9,11 N 5,20 O 21,78

gef.: C 63,77 H 9,28 N 5,13

25

b) Lutetiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure

- 16,1 g (20 mmol) der nach Beispiel a) hergestellten Verbindung werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 60 ml zweinormaler Natronlauge versetzt, man rührt zwei Stunden bei 60°C, stellt mit konzentrierter Salzsäure pH 1 ein, engt am Rotationsverdampfer stark ein und reinigt den Rückstand durch
- 30

Ionenaustauschchromatographie (Kationenaustauscher (H^+ -Form), Eluens: wässrige Ammoniaklösung). Das Eluat wird eingedampft und am Hochvakuum scharf getrocknet, wodurch der freie Komplexbildner erhalten wird.

Die Pentasäure wird in 250 ml Wasser aufgenommen und mit 3,98 g (10 mmol)

- 5 Lutetiumoxid versetzt. Die Suspension wird 36 Stunden bei $100^{\circ}C$ gerührt und filtriert. Dann wird mit einnormaler Natronlauge pH 7,3 eingestellt. Anschließend wird die Lösung bei $80^{\circ}C$ nach Zugabe von 1,6 g Aktivkohle eine Stunde gerührt und filtriert. Das Filtrat ergibt nach Gefriertrocknung einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 14,1 g (94,8 % der Theorie)

10

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,16 H 3,80 N 5,65 O 23,67 Lu 23,53 Na 6,18

gef.: C 37,03 H 3,94 N 5,51 Lu 23,38 Na 5,90

15

Beispiel 2

Ytterbiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(2-ethoxybenzyl)-undecandisäure

5

a) N-Benzylloxycarbonyl-3-[2-hydroxyphenyl]-alanin-methylester

9,5 g (52,4 mmol) o-Tyrosin (2-Hydroxyphenylalanin, Heraeus) werden in 48 ml Methanol suspendiert, im Eisbad gekühlt und mit 7,6 ml (105 mmol) Thionylchlorid tropfenweise versetzt. Nach einer Stunde wird der Ansatz auf Rückflußtemperatur erwärmt und für drei Stunden gerührt. Anschließend läßt man über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Methanol auf, dampft ein und wiederholt den Vorgang zweimal. Man nimmt in 50 ml Wasser auf, stellt mit 1,5 molarer Natriumcarbonatlösung pH 8,5 ein und addiert unter pH-Kontrolle 22,1 ml (63 mmol) Chlorameisensäurebenzylester. Man rührt vier Stunden bei Raumtemperatur, trennt die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand an Kieselgel (Methylenchlorid/Essigsäureethylester) chromatographiert. Ausbeute: 13,5 g (78,2 % der Theorie) farbloses Öl, das langsam kristallisiert.

20

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 65,64 H 5,82 N 4,25 O 24,29

gef.: C 65,57 H 5,68 N 4,30

25

b) N-Benzylloxycarbonyl-3-[2-ethoxyphenyl]-alanin-methylester

10,2 g (31 mmol) des ortho-Phenols aus Beispiel a) werden bei 40°C in 6 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 9,2 g (66,5 mmol) Kaliumcarbonat und 0,3 ml Wasser versetzt. Anschließend gibt man 5,7 ml (43,4 mmol) Diethylsulfat tropfenweise dazu und rührt 3,5 Stunden. Man addiert 6,6 ml Ammoniak und läßt den Ansatz eine Stunde stehen. Dann versetzt man mit etwas Wasser und extrahiert mit tert.-Butylmethylether. Die organische Phase wird abgetrennt, mit verdünnter

30

PC 1/EP95/0454/

Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, dampft nach dem Abfiltrieren ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel.
Ausbeute: 8,2 g (74 % der Theorie) farbloses Öl.

5 Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 67,21 H 6,49 N 3,92 O 22,38

gef.: C 67,09 H 6,53 N 3,77

10 c) N-Benzylloxycarbonyl-2-[2-ethoxybenzyl]-2-aminoethanol

7,9 g (22 mmol) N-Benzylloxycarbonyl-3-[2-ethoxyphenyl]-alanin-methylester (Beispiel b) werden in 63 ml tert.-Butylmethylether gelöst und mit 1,1 g (30,1 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Bei 5°C werden 15 ml Methanol addiert und man rührt fünf Stunden bei konstanter Temperatur. Anschließend gibt man 1,5 ml Essigsäure in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst hinzu, versetzt mit 9 ml Wasser und rührt zehn Minuten bei Raumtemperatur. Man trennt die organische Phase ab, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Trocknungsmittel wird abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand zur Reinigung an Kieselgel

20 chromatographiert.

Ausbeute: 7,25 g (100 % der Theorie) farbloses Öl, das rasch durchkristallisiert.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 69,28 H 7,04 N 4,25 O 19,43

25 gef.: C 69,32 H 7,00 N 4,18

d) N-Benzylloxycarbonyl-2-[2-ethoxybenzyl]-1,4,7-triazaheptan, Dihydrochlorid

7,2 g (22 mmol) des Alkohols aus Beispiel c) werden in 18 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 4,9 ml (35 mmol) Triethylamin versetzt. Man addiert 2,54 ml (32,6 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und rührt bei 20°C sechs Stunden. Anschließend tropft man 22,2 ml (330 mmol)

Ethylendiamin bei einer Temperatur zwischen 30°C und 45°C dazu. Man erwärmt auf 50°C und läßt den Ansatz vier Stunden rühren. Dann wird die Reaktionsmischung eingedampft, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Eisbad
5 gekühlt und mit konz. Salzsäure versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Isopropanol gewaschen und bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 7,5 g (76,7 % der Theorie) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

10 ber.: C 56,76 H 7,03 Cl 15,95 N 9,45 O 10,80
gef.: C 56,62 H 7,11 Cl 15,80 N 9,36

e) 2-[2-Ethoxybenzyl]-1,4,7-triazaheptan, Dihydrochlorid

15

7,2 g (16,2 mmol) des Z-geschützten Amins aus Beispiel d) werden in 72 ml Methanol suspendiert, mit 1,08 g Palladium (10%) auf Aktivkohle und 0,5 ml Wasser versetzt und bei Normaldruck, bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

20 Ausbeute: 4,9 g (97,5 % der Theorie) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 50,33 H 8,12 Cl 22,85 N 13,54 O 5,16
gef.: C 50,17 H 8,34 Cl 23,11 N 13,40

25

f) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(2-ethoxybenzyl)-undecandisäure-di-tert.-butylester

11,2 g (81,5 mmol) Kaliumcarbonat werden in 11 ml Wasser gelöst und bei 35°C mit
30 4,8 g (15,5 mmol) Triamin (Beispiel e) versetzt. Man gibt 12,5 ml (85,3 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester tropfenweise hinzu und rührt den Ansatz für sieben Stunden bei 65°C. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die

- Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol) chromatographiert. Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen erhält
- 5 man den Pentaester als blaßgelbes Öl.
Ausbeute: 11,9 g (95 % der Theorie)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

- ber.: C 63,92 H 9,11 N 5,20 O 21,78
- 10 gef.: C 64,05 H 9,23 N 5,07

g) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(2-ethoxybenzyl)-undecandisäure

- 15 11,75 g (14,5 mmol) Pentaester aus Beispiel f) werden in 86 ml Methanol gelöst und mit 4,65 g (116,3 mmol) Natriumhydroxid in 7,1 ml Wasser umgesetzt. Man rührt vier Stunden bei 65°C, dampft anschließend das Methanol ab, setzt Wasser hinzu und dampft nochmals ein. Man nimmt in Wasser auf und stellt mit saurem Ionenaustauscher auf pH 1,8. Nach dem Abfiltrieren des Austauschers wird die
- 20 wäßrige Lösung weitgehend eingeeengt und die Pentasäure über präparative HPLC (Wasser/Methanol/pH 2,5) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden eingedampft, nochmals in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 4,9 g (64 % der Theorie)

25 Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

- ber.: C 52,37 H 6,31 N 7,97 O 33,36
- gef.: C 52,19 H 6,46 N 7,88

- 30 h) Ytterbiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(2-ethoxybenzyl)-undecandisäure

3,72 g (7,05 mmol) Pentasäure aus Beispiel g) werden bei 60°C in 19 ml Wasser gelöst und portionsweise mit 1,85 g (3,53 mmol) Ytterbiumcarbonat versetzt. Nach beendeter Komplexierung wird filtriert, auf pH 7,0 eingestellt, mit 0,2 g Aktivkohle zehn Minuten bei 100°C gerührt, erneut filtriert und das Filtrat lyophilisiert.

5 Ausbeute: 4,6 g (88 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,26 H 3,81 N 5,67 O 23,74 Yb 23,34 Na 6,20

gef.: C 37,13 H 4,02 N 5,55 Yb 23,18 Na 5,87

10

Beispiel 3

a) Ytterbiumkomplex des Dimegluminsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure

5

2,9 g (5,5 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure (EP 0405704, Beispiel 8b) werden in 20 ml Wasser suspendiert und mit 1,45 g (2,75 mmol) Ytterbiumcarbonat bei 60°C komplexiert. Nach beendeter Umsetzung wird der Ansatz mit Methylglucamin neutralisiert. Man filtriert und

10

gewinnt den Metallkomplex durch Gefriertrocknung des Filtrats.
Ausbeute: 5,7 g (95,3 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 40,85 H 5,93 N 6,44 O 30,88 Yb 15,90

15

gef.: C 40,67 H 6,08 N 6,17 Yb 15,62

b) Ytterbiumkomplex des Di-(2-Amino-1,3,4-butantriol)-salzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure

20

Man erhält die Titelverbindung in analoger Weise zu Beispiel a), wenn man die Komplexsäure mit 2-Amino-1,3,4-butantriol neutralisiert.

25

c) Cerkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure

Man erhält die Titelverbindung in analoger Weise zu Beispiel a), wenn man den Liganden (EP 0405704, Beispiel 8b) mit Cercarbonat umsetzt und mit Natronlauge

30

neutralisiert.

d) Ytterbiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure

2,1 g (4 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure (EP 0405704, Beispiel 8b) werden in 15 ml Wasser suspendiert und mit 1,05 g (2 mmol) Ytterbiumcarbonat bei 60°C komplexiert. Nach beendeter Komplexierung wird der Ansatz mit 1N Natronlauge neutralisiert. Man filtriert die Komplexlösung und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung des Filtrats. Ausbeute: 3,0 g (100 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

10 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,26	H 3,81	N 5,67	O 23,74	Yb 23,34	Na 6,20
gef.:	C 37,14	H 4,11	N 5,50		Yb 23,22	Na 5,94

15 e) Lutetiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure

3,0 g (5,7 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure (EP 0405704, Beispiel 8b) werden in 15 ml Wasser suspendiert und mit 1,07 g (2,7 mmol) Lutetiumoxid bei 95°C komplexiert. Nach beendeter Komplexierung wird der Ansatz mit 1N Natronlauge neutralisiert. Man filtriert die Lösung und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung des Filtrats. Ausbeute: 3,9 g (92 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

25 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,16	H 3,80	N 5,65	O 23,67	Lu 23,53	Na 6,18
gef.:	C 37,02	H 4,01	N 5,53		Lu 23,36	Na 5,87

30

In analoger Weise kann man den entsprechenden Bismutkomplex (aus Bismutoxycarbonat), den Hafniumkomplex (aus Hafniumhydroxid), den Bleikomplex

- (aus Bleicarbonat), den Lanthankomplex (aus Lanthanarbonat), den Dysprosiumkomplex (aus Dysprosiumoxid), den Erbiumkomplex (aus Erbiumcarbonat), den Terbiumkomplex (aus Terbiumcarbonat), den Holmiumkomplex (aus Holmiumcarbonat) und den Praseodymkomplex (aus Praseodymcarbonat) erhalten.
- 5

Beispiel 4

Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(2-butoxybenzyl)-undecandisäure

5

a) N-Benzyloxycarbonyl-3-[2-butoxyphenyl]-alanin-methylester

5,0 g (15,2 mmol) des ortho-Phenols aus Beispiel 2a) werden bei 40°C in 4 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 4,5 g (31,1 mmol) Kaliumcarbonat und 0,2 ml Wasser versetzt. Anschließend gibt man 2,1 g (15,5 mmol) n-Butylbromid tropfenweise dazu und rührt 5 Stunden. Man addiert 3,2 ml Ammoniak und läßt den Ansatz eine Stunde stehen. Dann versetzt man mit etwas Wasser und extrahiert mit tert.-Butylmethylether. Die organische Phase wird abgetrennt, mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, dampft nach dem Abfiltrieren ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel. Ausbeute: 4,7 g (80,2 % der Theorie) farbloses Öl.

10

15

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 68,55 H 7,06 N 3,63 O 20,75

20

gef.: C 68,42 H 7,18 N 3,59

b) N-Benzyloxycarbonyl-2-[2-butoxybenzyl]-2-aminoethanol

3,9 g (11 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-3-[2-butoxyphenyl]-alanin-methylester (Beispiel a) werden in 30 ml tert.-Butylmethylether gelöst und mit 0,55 g (15 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Bei 3°C werden 8 ml Methanol addiert und man rührt fünf Stunden bei konstanter Temperatur. Anschließend gibt man 0,8 ml Essigsäure in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst hinzu, versetzt mit 5 ml Wasser und rührt zehn Minuten bei Raumtemperatur. Man trennt die organische Phase ab, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Trocknungsmittel wird abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 3,4 g (86,5 % der Theorie) farbloses Öl.

25

30

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 70,56 H 7,61 N 3,92 O 17,90

gef.: C 70,43 H 7,60 N 4,07

5

c) N-Benzoyloxycarbonyl-2-[2-butoxybenzyl]-1,4,7-triazaheptan, Dihydrochlorid

3,1 g (8,8 mmol) des Alkohols aus Beispiel b) werden in 8 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 2,0 ml (14 mmol) Triethylamin versetzt. Man addiert 1,02 ml (13 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und rührt bei 20°C fünf Stunden. Anschließend tropft man 8,9 ml (132 mmol)

Ethylendiamin bei einer Temperatur zwischen 35°C und 45°C dazu. Man erwärmt auf 50°C und läßt den Ansatz drei Stunden rühren. Dann wird die

Reaktionsmischung eingedampft, der Rückstand in Essigsäureethylester

aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Eisbad gekühlt und mit konz. Salzsäure versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Isopropanol gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 3,8 g (91,4 % der Theorie) gelblicher Feststoff.

20 Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 58,47 H 7,47 Cl 15,01 N 8,89 O 10,16

gef.: C 58,28 H 7,24 Cl 14,93 N 8,73

25 d) 2-[2-Butoxybenzyl]-1,4,7-triazaheptan, Dihydrochlorid

3,6 g (8,1 mmol) des Z-geschützten Amins aus Beispiel c) werden in 35 ml Methanol suspendiert, mit 0,4 g Palladium (10%) auf Aktivkohle und 0,3 ml Wasser versetzt und bei Normaldruck, bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-

Aufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 2,4 g (87,6 % der Theorie) gelblicher Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 53,25 H 8,64 Cl 20,96 N 12,42 O 4,73

gef.: C 53,08 H 8,72 Cl 21,23 N 12,29

5

e) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(2-butoxybenzyl)-undecandisäure-di-tert.-butylester

5,3 g (38,8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 5 ml Wasser gelöst und bei 35°C mit 2,3 g (7,4 mmol) Triamin-Dihydrochlorid (Beispiel d) versetzt. Man gibt 5,9 ml (40,6 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester tropfenweise hinzu und rührt den Ansatz für acht Stunden bei 60°C. Nach 15-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Essigsäureethylester/Aceton) chromatographiert. Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen erhält man den Pentaester als farbloses Öl.
Ausbeute: 5,3 g (85,7 % der Theorie)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

20 ber.: C 64,64 H 9,28 N 5,03 O 21,05

gef.: C 64,77 H 9,34 N 4,88

25

f) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(2-butoxybenzyl)-undecandisäure

30

5,11 g (6,3 mmol) Pentaester aus Beispiel e) werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 2,02 g (50,6 mmol) Natriumhydroxid in 3,1 ml Wasser umgesetzt. Man rührt drei Stunden bei 55°C, dampft anschließend das Methanol ab, setzt Wasser hinzu und dampft nochmals ein. Man nimmt in Wasser auf und stellt mit saurem Ionenaustauscher auf pH 1,9. Nach dem Abfiltrieren des Austauschers wird die wäßrige Lösung weitgehend eingengt und die Pentasäure über präparative HPLC

(Wasser/Methanol/pH 2,8) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden ingedampft, nochmals in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 2,9 g (82,8 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

5 Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 54,05 H 6,71 N 7,56 O 31,68

gef.: C 53,91 H 6,76 N 7,39

10 g) Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(2-butoxybenzyl)-undecandisäure

2,48 g (4,7 mmol) Pentasäure aus Beispiel f) werden bei 85°C in 20 ml Wasser suspendiert und portionsweise mit 0,85 g (2,35 mmol) Gadoliniumoxid versetzt.

15 Nach beendeter Komplexierung wird filtriert, auf pH 7,2 eingestellt, mit 0,2 g Aktivkohle zehn Minuten bei 90°C gerührt, erneut filtriert und das Filtrat lyophilisiert.
Ausbeute: 3,5 g (98,8 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

20 ber.: C 39,84 H 4,28 N 5,58 O 23,35 Gd 20,86 Na 6,10

gef.: C 39,73 H 4,39 N 5,47 Gd 20,71 Na 5,94

Beispiel 5

Ytterbiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-{4-[2-(2-ethoxyethoxy)-ethoxy]-benzyl}-undecandisäure

5

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-{4-[2-(2-ethoxyethoxy)-ethoxy]-benzyl}-undecandisäure-di-tert.-butylester

10

16,7 g (21,4 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-hydroxybenzyl)-undecandisäure-di-tert.-butylester (DOS 3710730) werden in 50 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und bei 0°C unter Argon mit 0,94 g (23,5 mmol) Natriumhydrid dispersion (60 % in Mineralöl) versetzt. Man läßt den Ansatz 15 Minuten rühren, gibt dann 4,73 g (24,0 mmol) 2-(2-Ethoxyethoxy)-ethylbromid zu, läßt die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur steigen und rührt weitere vier Stunden. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Toluol aufgenommen und mehrmals gegen wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/Diethylether/Triethylamin chromatographiert, die produkthaltigen Fraktionen werden vereint und eingedampft.

20 Ausbeute: 17,7 g (92,4 % der Theorie) farbloses Öl.

15

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.: C 62,99 H 9,11 N 4,69 O 23,21

gef.: C 63,07 H 9,27 N 4,75

25

b) Ytterbiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-{4-[2-(2-ethoxyethoxy)-ethoxy]-benzyl}-undecandisäure

30

13,4 g (15,0 mmol) der nach a) hergestellten Verbindung werden in 35 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 45 ml zweinormaler Natronlauge versetzt, man rührt zwei Stunden bei 60°C, stellt mit konzentrierter Salzsäure pH 1 ein, engt am Rotationsverdampfer stark ein und reinigt den Rückstand durch

Ionenaustauschchromatographie (Kationenaustauscher (H^+ -Form), Eluens: wässrige Ammoniaklösung). Das Eluat wird eingedampft und am Hochvakuum scharf getrocknet, wodurch der freie Komplexbildner erhalten wird.

Die Pentasäure wird in 150 ml Wasser aufgenommen und mit 3,94 g (7,5 mmol)

- 5 Ytterbiumcarbonat versetzt. Die Suspension wird 3 Stunden bei 60°C gerührt und filtriert. Dann wird mit einnormaler Natronlauge pH 7,3 eingestellt. Anschließend wird die Lösung bei 80°C nach Zugabe von 1,0 g Aktivkohle eine Stunde gerührt und filtriert. Das Filtrat ergibt nach Gefriertrocknung einen farblosen Feststoff.

Ausbeute 11,4 g (91,6 % der Theorie)

10

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 39,09 H 4,37 N 5,07 O 25,07 Yb 20,86 Na 5,54

gef.: C 38,84 H 4,45 N 5,02 Yb 20,69 Na 5,30

Beispiel 6

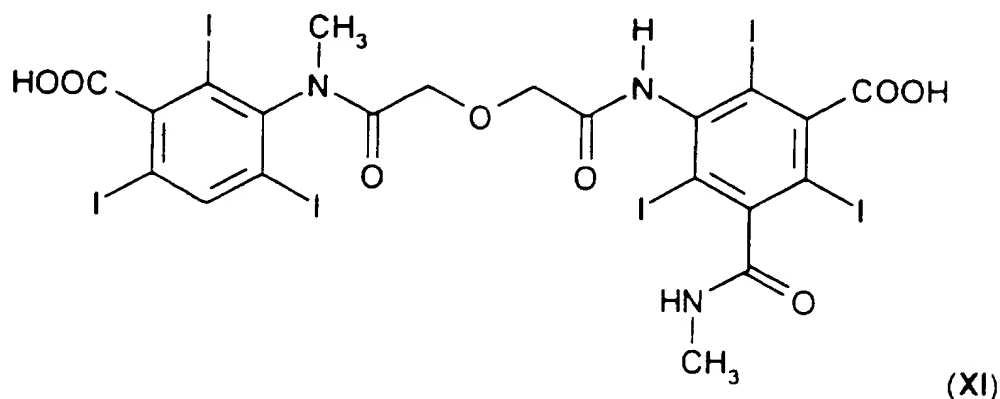
Dichteanhebung des gesunden Leberparenchyms 10 und 60 Minuten nach Infusion von einer 0,25 molaren Lösung des Gadolinium III-Komplexes der 3,6,9 Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure Dinatriumsalz

- 5 (Gd-EOB-DTPA, beschrieben in Beispiel 8c der EP 0405704) bei 5 Patienten mit Lebermetastasen in einer Dosis von 0,35 mmol/kg in Hounsfield-Units (HU). Diese Dosis entspricht ca. 16 g des Komplexes je 70 kg Patient.

Tabelle 3

	10 Min. p. Inf.	60 Min. p Inf.
	HU	HU
Patient 1	19	26
Patient 2	12	25
Patient 3	10	17
Patient 4	18	32
Patient 5	15	32

Im Vergleich verursachte laut Mützel et al. (Contrast Media in Radiology, Ed.: M. Amiel, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1982) das speziell für die Leberdiagnostik entwickelte hexajodierte SH L 433 A (Formel XI)



- 5 bei einer Dosis entsprechend 360 mg Jod/kg (ca. 25 g Jod je 70 kg Patient) nur ein Enhancement von <10 HU (Affe, Hund, Maus: >40 HU). Das zu ca. 90 % beim Menschen biliär ausgeschiedene Iotroxinat (hexajodiert, 2 Carboxylgruppen) erreicht in der Leber bei der maximal verträglichen Dosis entsprechend ca. 7 g Jod/70 kg
- 10 Patient nur 15 HU (Hübner, K.H: Computertomographische Densitometrie von Leber, Milz und Nieren bei intravenös verabreichten lebergängigen Kontrastmitteln in Bolusform. Fortschr. Röntgenstr. 129, 289-297 (1978)).

- 15 Im Vergleich wird also mit ca. 3,5 g Gadolinium in Form eines Komplexes, der nur ein Gadoliniumion/Molekül enthält, eine vielfach höhere Röntgenstrahlenabsorption in der Leber des Menschen erzielt als mit 25 g Jod von SH L 433 A (Formel XI) bzw. 7 g Jod des Iotroxinat, obwohl es sich bei beiden Röntgenkontrastmitteln um hexajodierte Verbindungen handelt.

B ispiel 7

Es wird folgende Lösung hergestellt:

0,1 mol des Holmium(III)-Komplexes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-butylbenzyl)-undecandisäure, Dimegluminsalz,

- 5 0,005 mol des Calcium(II)-Komplexes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-butylbenzyl)-undecandisäure, Trimegluminsalz
in 1 Liter 5 %iger Mannitlösung, pH 7,0.

- Die Lösung wird über 30 Minuten in einer Dosierung von 0,3 mmol/kg Körpergewicht
10 infundiert. CT-Scans werden vor Beginn der Infusion, am Ende der Infusion und 30 Minuten nach Ende der Infusion in üblicher Weise ausgeführt.

Beispiel 8

- 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-und candisäure Dinatriumsalz wurde mit unterschiedlichen Röntgenstrahlen-absorbierenden Metallionen komplexiert und dann bei unterschiedlicher Konzentration die
- 5 Dichtewerte der Proben in einem Wasserphantom gemessen, da in den Abmessungen in etwa dem Abdomen eines Menschen entsprach. Es wurde an einem handelsüblichen Computertomographen bei der gebräuchlichen Spannung von 137 kV und 110 mA gearbeitet.

Tabelle 4

10

Befunde in Hounsfieldunits (HU \pm SD)

Element	Konzentration (mmol/L)	HU \pm SD	
H ₂ O	-	14	23
Gd	50	218	23
	500	1680	33
Tb	50	228	25
	500	1760	45
Dy	50	226	23
	500	1840	42
Ho	50	221	29
	500	1890	40
Er	50	254	24
	500	1955	57
Yb	50	252	18
	500	1980	42
J	50	110	25
	500	914	27

Es stellt sich eine überraschend hohe Effektivität der seltenen Erden gegenüber dem Jod heraus, die vermutlich auf die in der abdominalen CT bestehenden speziellen Meßbedingungen zurückzuführen ist. Innerhalb der Lanthaniden sind Erbium, Ytterbium und Holmium den bisher meist untersuchten Elementen

- 5 Gadolinium und Dysprosium vorzuziehen.

B ispiel 9

Versuchsdurchführung

Fünfzehn Patienten mit bekannten Lebermetastasen wurden in der Leber-CT
5 10 min, 60 min und (N = 5) 120 min nach intravenöser Infusion von 0,2, 0,35 bzw.
0,5 mmol/kg Gd-EOB-DTPA (siehe Beispiel 6) untersucht.

Gd-EOB-DTPA (0,25 mmol/L) wurde intravenös in einer Tropfinfusion in die
Armvene verabreicht. Die Infusionsdauer betrug 20 min für die Dosierungen 0,2 und
0,35 mmol/kg und 30 min für die höchste Dosis von 0,5 mmol/kg.

10 Die Patienten hatten histologisch nachgewiesene Primärtumoren (N = 9 mit
colorektalem Carcinom, N = 2 mit Intestinalcarcinoid, N = 1 mit Magencarcinom,
N = 1 mit Leiomyosarcom und N = 1 mit Ovar-Cystadenocarcinom) und die
Metastasen (N ≤ 5) waren durch kontrastmittelverstärkte CT innerhalb eines Monats
vor der Gd-EOB-DTPA-Studie nachgewiesen worden. Ausschlußkriterien für die

15 Patienten waren:

- Alter unter 18 Jahren,
- Anamnese schwerer oder allergieartiger Nebenwirkungen nach
Kontrastmittelgabe,
- vorherige Gabe von Gd-EOB-DTPA,
- 20 • Kontrastmittelverabreichung innerhalb von 24 h vor der Studie,
- ein transplantiertes Organ,
- Frauen vor der Menopause,
- eine Operation oder Leberbiopsie 24 h vor oder nach der Studie und
- Patienten mit stark von der Norm abweichenden Laborparametern.

25 CT-Untersuchungen wurden vor und 10 min, 60 min und (N = 5) 120 min nach
intravenöser Infusion von Gd-EOB-DTPA mit einem Siemens-Spiral-CT
durchgeführt. Die gesamte Leber wurde innerhalb von 20-30 sec im Atemstillstand
vermessen. Der Tischvorschub betrug 8 mm/sec, die Kollimation 8 mm.

Auf Basis der Vor- und Nachkontrast-Bilder wurde die Zahl und Größe der
30 Metastasen durch zwei unabhängige Beobachter qualitativ (exzellent, gut, mäßig,

minimal, k in Verbesserung) und quantitativ (Messung der Hounsfield-Einheiten) ausgewertet.

Die Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA wurde durch Ermittlung des Allgemeinbefindens, der Aufzeichnung von Vitalparametern und eine Laboranalyse von Serum- und Urinparametern ermittelt.

Ergebnisse

Nach intravenöser Infusion von Gd-EOB-DTPA wurde eine dosisabhängige Zunahme der CT-Dichte der gesunden Leber gefunden. Abbildung 1 zeigt den Zeitverlauf der CT-Dichte (Hounsfield-Einheiten, HU) in der Leber von Patienten mit histologisch nachgewiesenem Primärtumor nach dem Beginn einer Infusion von 0,2 (o), 0,35 (♦) bzw. 0,5 mmol/kg Gd-EOB-DTPA (Δ). Die CT-Dichte in den Lebermetastasen ist mit dem Symbol * dargestellt.

Die CT-Dichte der Metastasen war unverändert. Zusätzlich gelang eine Darstellung der Gallenblase und der Gallengänge.

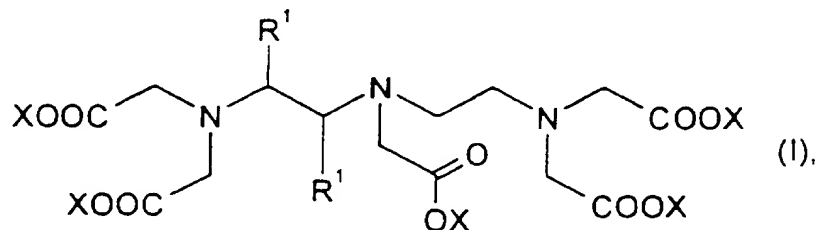
Die Visualisierung der Metastasen war nach Infusion von Gd-EOB-DTPA in allen Dosisgruppen verbessert. Sie war exzellent in den beiden oberen Dosisgruppen. Nach der höchsten Dosis wurden im Durchschnitt zwei zusätzliche Metastasen entdeckt, die vorher nicht bekannt waren. Die mittlere Größe der kleinsten gefundenen Metastasen verringerte sich entsprechend von 20,3 auf 16,6 mm. Bei einem Patienten mit einer bekannten Metastase im rechten Leberlappen wurde nach Gd-EOB-DTPA im linken Leberlappen eine zusätzliche Läsion von 7 mm Durchmesser entdeckt, die vorher nicht gefunden worden war.

Die allgemeine Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA war gut. Nur vier milde bzw. mäßige Nebenwirkungen wurden beobachtet. In zwei Fällen berichteten die Patienten von Brennen an der Infusionsstelle oder retrograd davon, das für einige Sekunden bzw. Minuten anhielt. Weitere Nebenwirkungen waren Übelkeit und epigastrales Druckempfinden. Die Auswertung der Laborparameter ergab keinen eindeutigen Trend. Bei drei Patienten wurden leichte Anstiege der Aspartat- und der Alaninaminotransferase gefunden, die aber wahrscheinlich durch die Lebermetastasen bedingt waren.

Zusammenfassend folgt, daß Gd-EOB-DTPA ein gut verträgliches und effektives Leber- bzw. Gallenkontrastmittel für die CT darstellt.

Patentansprüche:

- 1) Verwendung von Chelatverbindungen der allgemeinen Formel I



worin,

- 5 X unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 44-51 oder 56-83 steht,
- einer der Reste R¹ für einen Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{O})_r-\text{R}^2$ steht, worin der aromatische Ring der ortho-, meta- oder paraständig substituiert sein kann und der andere Rest R¹ für Wasserstoff steht,
- 10 R² für einen Kohlenwasserstoffrest, bestehend aus 1-6 Kohlenstoffatomen und 0-2 Sauerstoffatomen, einen Phenyl- oder einen Benzylrest oder für Wasserstoff steht,
- r für die Zahlen null oder eins steht,
- 15 worin Carboxylgruppen auch als Amide vorliegen können, zusammen mit den zum Ladungsausgleich gegebenenfalls benötigten physiologisch verträglichen Kationen,
- für die medizinische Diagnostik, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Diagnoseverfahren um die Computertomographie der Leber und der Gallenwege
- 20 handelt.

- 2) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das komplexierte Metall ein Lanthanoidatom ist.

- 25 3) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das komplexierte Metall Cer, Praseodym, Gadolinium, Dysprosium, Holmium, Erbium, Ytterbium oder Lutetium ist.

PC1/EP95/04547

4) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das komplexierte Metall Hafnium, Wismut oder Blei ist.

5) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eins der physiologisch verträglichen Kationen Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} oder ein Kation der organischen Basen Meglumin, Glucosamin, Arginin, Ornithin, Lysin, 2-Amino-1,3,4-butantriol oder Ethanolamin ist.

6) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß r für null steht.

7) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß r für eins steht.

8) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Phenyl oder Benzyl steht.

9) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 in ortho- oder para-Position steht.

10) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Chelatverbindung
der Gadolinium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure,
der Ytterbium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure,
der Praseodym(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure,
der Lutetium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure,
der Cer(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecandisäure,

der Hafnium(IV)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxy-benzyl)-undecandisäure,

der Wismut(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxy-benzyl)-undecandisäure,

- 5 der Ytterbiumkomplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-{4-[2-(2-ethoxyethoxy)-ethoxy]-benzyl}-undecandisäure

der Blei(II)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxy-benzyl)-undecandisäure oder

- 10 der Ytterbium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(2-ethoxy-benzyl)-undecandisäure ist.

11) Verwendung von Chelatverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Chelatverbindung

der Gadolinium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

- 15 der Ytterbium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

der Praseodym(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

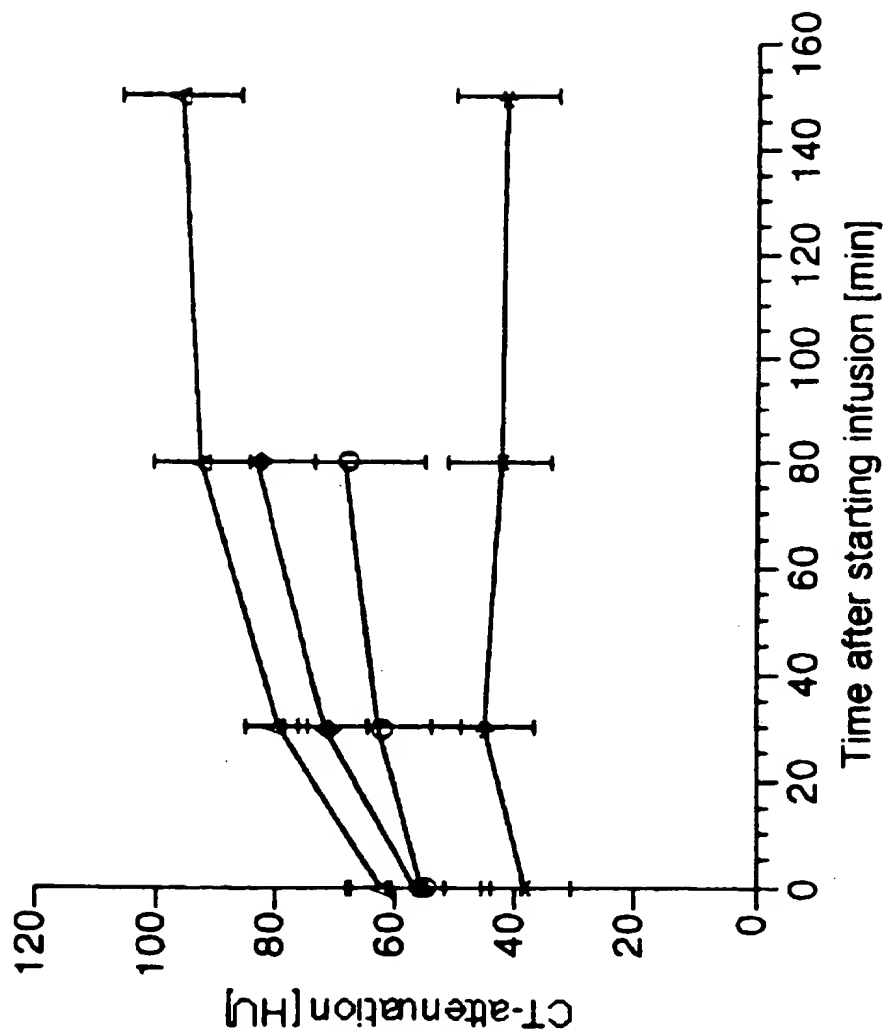
- 20 der Lutetium(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

der Hafnium(IV)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure,

der Wismut(III)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure oder

- 25 der Blei(II)komplex der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-butyl-benzyl)-undecandisäure ist.

Abbildung 1.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Classification No.

PCT/EP 95/04547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K49/00 A61K49/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 405 704 (SCHERING AG) 2 January 1991 cited in the application see abstract see examples see claims ---	1-11
X	EP,A,0 450 742 (SCHERING A.G.) 9 October 1991 see abstract see examples --- -/--	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 1996

Date of mailing of the international search report

09.05.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dullaart, A

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>INORG. CHEM., 1995, VOL. 34, NO. 3, PAGE(S) 633-42, XP000565680 UGGERI F ET AL: "Novel Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. Synthesis and Characterization of the Ligand BOPTA and Its Ln(III) Complexes (Ln = Gd, La, Lu). X-ray Structure of Disodium (TPS-9-145337286-C-S)- [4-Carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1- phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan- 13-oato(5-)]-" gadolate(2-) in a mixture with its enantiomers' see abstract see figure 1 see paragraph Results and Discussion see table 1</p>	1-11
X	<p>--- INVEST. RADIOL., 1986, VOL. 21, NO. 10, PAGES 802-807, XP000566355 E. UNGER & F. GUTTIERREZ: "Ytterbium-DTPA A potential intravascular contrast agent" see abstract see paragraph Materials and Methods see figures 1-5 see paragraph Results see tables 1,2 see paragraph Discussion</p>	1-11
X	<p>--- WO,A,93 08846 (NYCOMED SALUTAR, INC.) 13 May 1993 see page 1 - page 2 see claims 1,3,4,9</p>	1-11
P,X	<p>--- BIOCONJUGATE CHEM., 1995, VOL. 6, NO. 5, PAGE(S) 616-23, XP000542464 MARTIN V V ET AL: "Gadolinium(III) Di- and Tetrachelates Designed for in Vivo Noncovalent Complexation with Plasma Proteins: A Novel Molecular Design for Blood Pool MRI Contrast Enhancing Agents" see abstract see table 1</p>	1-11
X	<p>--- BIOCONJUGATE CHEM., 1990, VOL. 1, NO. 4, PAGE(S) 278-84, XP002000359 MEYER D L ET AL: "Kinetics of the dissociation of indium-(para-substituted-benzyl)eth ylenediaminetetraacetic acid hapten analogs from the monoclonal anti-hapten antibody CHA255" see abstract see table 1</p> <p>--- -/--</p>	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Patent Classification No.

PCT/EP 95/04547

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. ORG. CHEM., 1993, VOL. 58, NO. 5, PAGE(S) 1151-8, XP002000360 WILLIAMS M A ET AL: "Synthesis of enantiomERICALLY pure diethylenetriaminepentaacetic acid analogs. L-Phenylalanine as the educt for substitution at the central acetic acid" see abstract see schemes see figures	1-11
L	--- AMTSBLATT DES EUROPÄISCHEN PATENTAMTS, vol. 19, no. 1-2, January 1996 - February 1996, MÜNCHEN, DE, pages 16-25, XP002000361 R.L.J. SCHLUTE U.M.: "Zwischenentscheidung der Juristischen Beschwerdekammer vom 12. April 1995 J21/94 - 3.1.1" L: Änderung der Anmeldung see the whole document	1-9
O,P, X	& ZWISCHENENTSCHEIDUNG DER JURISTISCHEN BESCHWERDEKAMMER VOM J21/94 - 3.1.1, 12 April 1995, MÜNCHEN, DE, -----	1-9

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1/11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although Claims 1-11 define a diagnostic method (PCT Rule 39.1(iv)), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition

2. ☒ Claims Nos.: 1-9

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Annexe

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No

PCT/EP 95/04547

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-405704	02-01-91	DE-A-	3922005	10-01-91
		AT-T-	115546	15-12-94
		AU-B-	637111	20-05-93
		AU-B-	5802490	03-01-91
		CA-A-	2020142	31-12-90
		DD-B-	296276	02-11-95
		DE-D-	59007987	02-02-95
		ES-T-	2066113	01-03-95
		HU-B-	210208	28-02-95
		JP-A-	3215457	20-09-91

EP-A-450742	09-10-91	DE-A-	4011684	10-10-91
		AT-T-	108179	15-07-94
		AU-B-	7418691	10-10-91
		CA-A-	2039846	07-10-91
		DE-D-	59102092	18-08-94
		ES-T-	2057746	16-10-94
		JP-A-	6065174	08-03-94
		NZ-A-	237711	23-12-93

WO-A-9308846	13-05-93	AU-B-	2921292	07-06-93
		EP-A-	0610398	17-08-94
		EP-A-	0630652	28-12-94
		JP-T-	7500830	26-01-95

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K49/00 A61K49/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 405 704 (SCHERING AG) 2. Januar 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Beispiele siehe Ansprüche ---	1-11
X	EP,A,0 450 742 (SCHERING A.G.) 9. Oktober 1991 siehe Zusammenfassung siehe Beispiele --- -/-	1-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. April 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09.05.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Dullaart, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>INORG. CHEM., 1995, VOL. 34, NO. 3, PAGE(S) 633-42, XP000565680 UGGERI F ET AL: "Novel Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. Synthesis and Characterization of the Ligand BOPTA and Its Ln(III) Complexes (Ln = Gd, La, Lu). X-ray Structure of Disodium (TPS-9-145337286-C-S)- [4-Carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1- phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan- 13-oato(5-)]-" gadolinat(2-) in a mixture with its enantiomers' siehe Zusammenfassung siehe Abbildung 1 see paragraph Results and Discussion siehe Tabelle 1</p>	1-11
X	<p>--- INVEST. RADIOL., 1986, VOL. 21, NO. 10, PAGES 802-807, XP000566355 E. UNGER & F. GUTTIERREZ: "Ytterbium-DTPA A potential intravascular contrast agent" siehe Zusammenfassung see paragraph Materials and Methods siehe Abbildungen 1-5 see paragraph Results siehe Tabellen 1,2 see paragraph Discussion</p>	1-11
X	<p>--- WO,A,93 08846 (NYCOMED SALUTAR, INC.) 13.Mai 1993 siehe Seite 1 - Seite 2 siehe Ansprüche 1,3,4,9</p>	1-11
P,X	<p>--- BIOCONJUGATE CHEM., 1995, VOL. 6, NO. 5, PAGE(S) 616-23, XP000542464 MARTIN V V ET AL: "Gadolinium(III) Di- and Tetrachelates Designed for in Vivo Noncovalent Complexation with Plasma Proteins: A Novel Molecular Design for Blood Pool MRI Contrast Enhancing Agents" siehe Zusammenfassung siehe Tabelle 1</p>	1-11
X	<p>--- BIOCONJUGATE CHEM., 1990, VOL. 1, NO. 4, PAGE(S) 278-84, XP002000359 MEYER D L ET AL: "Kinetics of the dissociation of indium-(para-substituted-benzyl)eth ylenediaminetetraacetic acid hapten analogs from the monoclonal anti-hapten antibody CHA255" siehe Zusammenfassung siehe Tabelle 1</p> <p>--- -/--</p>	1-11

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	J. ORG. CHEM., 1993, VOL. 58, NO. 5, PAGE(S) 1151-8, XP002000360 WILLIAMS M A ET AL: "Synthesis of enantiomerically pure diethylenetriaminepentaacetic acid analogs. L-Phenylalanine as the educt for substitution at the central acetic acid" siehe Zusammenfassung see schemes siehe Abbildungen ---	1-11
L	AMTSBLATT DES EUROPÄISCHEN PATENTAMTS, Bd. 19, Nr. 1-2, Januar 1996 - Februar 1996, MÜNCHEN, DE, Seiten 16-25, XP002000361 R.L.J. SCHLUTE U.M.: "Zwischenentscheidung der Juristischen Beschwerdekammer vom 12. April 1995 J21/94 - 3.1.1" L: Änderung der Anmeldung siehe das ganze Dokument	1-9
O,P, X	& ZWISCHENENTSCHEIDUNG DER JURISTISCHEN BESCHWERDEKAMMER VOM J21/94 - 3.1.1, 12.April 1995, MÜNCHEN, DE, -----	1-9

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-11
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl Ansprüche 1-11 ein Diagnostizierverfahren definieren (Regel 39,1(iv) PCT), wurde eine Recherche durchgeführt, basierend auf die genannte Aktivität der Verbindungen oder der Zusammensetzungen.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-9
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

Siehe Anhang!
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-405704	02-01-91	DE-A- 3922005	10-01-91
		AT-T- 115546	15-12-94
		AU-B- 637111	20-05-93
		AU-B- 5802490	03-01-91
		CA-A- 2020142	31-12-90
		DD-B- 296276	02-11-95
		DE-D- 59007987	02-02-95
		ES-T- 2066113	01-03-95
		HU-B- 210208	28-02-95
		JP-A- 3215457	20-09-91

EP-A-450742	09-10-91	DE-A- 4011684	10-10-91
		AT-T- 108179	15-07-94
		AU-B- 7418691	10-10-91
		CA-A- 2039846	07-10-91
		DE-D- 59102092	18-08-94
		ES-T- 2057746	16-10-94
		JP-A- 6065174	08-03-94
		NZ-A- 237711	23-12-93

WO-A-9308846	13-05-93	AU-B- 2921292	07-06-93
		EP-A- 0610398	17-08-94
		EP-A- 0630652	28-12-94
		JP-T- 7500830	26-01-95
